

La Radiologia Medica - Radiol Med 100: 17-20, 2000  
Edizioni Minerva Medica - Torino

## Studio con Risonanza Magnetica di 39 bambini con differenti cause di bassa statura

Giulio ZUCCOLI - Francesco FERROZZI\*  
Antonio TROISO - Tecla INVERARDI\*\*\*  
Alessandro UBALDI\*\* - Lucia GHIZZONI\*\*

**Scopo.** Studiare la correlazione fra la valutazione con RM del diencefalo e la carenza ipofisaria isolata o multipla in pazienti affetti da bassa statura.

**Materiale e metodi.** Sono stati valutati 39 pazienti, 27 maschi e 12 femmine, con età media di 9,6 anni affetti da carenza ormonale isolata o multipla evidenziata da esami abituali di laboratorio. È stato eseguito lo studio con RM dell'asse ipotalamo-ipofisario prima dell'inizio della terapia sostitutiva. Nell'anamnesi sono stati ricercati con attenzione particolare eventi traumatici o asfittici perinatali.

**Risultati.** In 13/39 (33%) bambini l'ipofisi aveva diametro cranio-caudale inferiore a due deviazioni standard (DS) rispetto ai valori normali per l'età. In 26/39 (66%) pazienti non è stata osservata alcuna anomalia dell'asse ipotalamo-ipofisario. In 8/39 pazienti (20%) invece la neuroipofisi era in sede ectopica e vi era l'assottigliamento o l'assenza del peduncolo ipofisario. Solo in 2 pazienti con ectopia della neuroipofisi il diametro cranio-caudale dell'ipofisi era inferiore a due DS. In 33/39 (84,6%) è stata osservata una insufficienza ormonale singola mentre in 6/39 (15,4%) multipla. In 28/39 (71%) pazienti è stata evidenziata carenza grave di ormone della crescita mentre in 11/39 (28%) la carenza era moderata.

**Conclusioni.** L'analisi RM, è stata utile nel processo diagnostico e terapeutico del gruppo di pazienti affetti da bassa statura evidenziando nel 48% dei casi esaminati una situazione morfologica compatibile con la carenza ormonale.

PAROLE CHIAVE: Ipofisi, ipostaturalità - Ipofisi, RM.

### Introduzione

Da quando la Risonanza Magnetica (RM) ha consentito di visualizzare nel dettaglio l'anatomia diencefalica, differenziando in particolare l'adeno (lobo anteriore) dalla neuroipofisi (lobo posteriore) nelle sequenze T1-pesate, lo studio delle malattie dell'asse ipotalamo-ipofisario ha subito un impulso decisivo.

Uno dei campi della ricerca medica che ha beneficiato maggiormente di questa evoluzione tecnologica è stato quello dell'endocrinologia pediatrica e in particolare lo studio dei pazienti affetti da carenza dell'ormone della crescita [4, 6, 9, 14, 15, 16, 17].

La maggior parte di tali insufficienze ormonali, a esclusione di quelle correlate a malattie specifiche, di natura neoplastica, traumatica o iatrogena, è da considerare idiopatica e viene classificata come isolata o multipla in rapporto all'as-

### Magnetic Resonance Imaging of 39 children with different causes of short stature

**Purpose.** To investigate the relationship between Magnetic Resonance (MR) findings and the presence of isolated growth hormone deficiency (IGHD) or multiple pituitary hormone deficiency (MPHD). **Material and methods.** 39 children, 27 boys and 12 girls (mean age 9.6 years) were enrolled. The growth hormone deficiency and MPHD were defined by standard laboratory methods. MR scans of the hypothalamo-hypophyseal tract were carried out on all patients before the therapy. Perinatal histories were reviewed.

**Results.** The pituitary anterior lobe was considered small in 13/39 (33%). Twenty-six of 39 (66%) patients did not show any abnormalities of the hypothalamo-hypophyseal tract. An ectopic neurohypophysis was found in 8/39 patients (20%). Only 2 patients among those with an ectopic neurohypophysis showed a small anterior pituitary lobe. Thirty-three of 39 (84.6%) patients showed IGHD while 6/39 (15.4%) patients showed MPHD. Twenty-eight of 39 (71%) patients had a severe deficiency while 11/39 (28%) patients had a moderate deficiency.

**Conclusion.** Our study confirms the usefulness of MRI in the diagnostic and therapeutic approach to short stature in children; in fact 48% of patients in our series showed MR findings reasonably related to hormonal deficiency.

KEY WORDS: Pituitary gland, short stature - Pituitary gland, MRI.

sociazione o meno con altre alterazioni ormonali di origine ipofisaria [1].

La valutazione RM dell'asse ipotalamo-ipofisario ha permesso l'individuazione, fra i pazienti affetti da nanismo ipofisario idiopatico, di quadri morfologici peculiari quali l'ipoplasia dell'ipofisi, l'interruzione del peduncolo ipofisario o il suo assottigliamento, la neuroipofisi in sede ectopica [2, 8, 11, 21].

Nel seguente studio viene valutata retrospettivamente una popolazione di 39 piccoli pazienti affetti da carenza ormonale idiopatica studiati con RM al fine di evidenziare eventuali anomalie dell'asse ipotalamo-ipofisario.

### Materiale e metodi

Trentanove pazienti (27 maschi e 12 femmine, età media  $9,6 \pm 3,3$  DS) sono stati studiati per carenza idiopatica di

Dipartimento di Diagnostica per Immagini - Arcispedale Santa Maria Nuova - Reggio Emilia - \*Istituto di Scienze Radiologiche - \*\*Clinica Pediatrica - Università degli Studi - \*\*\*Servizio di Farmacia Ospedaliera - Azienda Ospedaliera - Parma.

Pervenuto alla Redazione il 20.4.2000; revisionato il 9.5.2000; restituito corretto il 24.6.2000; accettato per la pubblicazione il 28.6.2000.

Indirizzo per la richiesta di estratti: Dott. G. Zuccoli - Viale Duca Alessandro 77 - 43100 Parma PR - Tel. 0521/240580 - Fax 0521/986700 - E-mail: rx@netvalley.it

Il lavoro spetta in parti uguali agli autori.

TABELLA I. — Popolazione dei pazienti.  
*Patient population.*

Pazienti	Età (anni)	Sesso	Insufficienza grave* moderata**	Insufficienza singola multipla	Altezza dell'ipofisi (mm)
1	16	Maschile	Grave	Singola	0,5
2	10	Maschile	Grave	Singola	1,4
3	11	Femminile	Moderata	Singola	1,6
4	11	Femminile	Grave	Singola	1,8
5	1	Maschile	Grave	Singola	2,2
6	10	Maschile	Grave	Singola	2,3
7	2	Maschile	Grave	Singola	2,5
8	8	Maschile	Moderata	Singola	3,3
9	6	Maschile	Grave	Singola	3,3
10	10	Maschile	Grave	Singola	3,6
11	15	Femminile	Grave	Singola	3,6
12	9	Maschile	Grave	Singola	3,8
13	8	Maschile	Grave	Singola	4
14	6	Femminile	Moderata	Singola	4
15	13	Maschile	Moderata	Multipla	4
16	18	Maschile	Grave	Singola	4
17	7	Maschile	Moderata	Singola	4,1
18	8	Maschile	Moderata	Singola	4,2
19	8	Maschile	Grave	Singola	4,3
20	7	Femmine	Grave	Singola	4,4
21	10	Femminile	Grave	Singola	4,5
22	11	Maschile	Moderata	Singola	4,5
23	8	Maschile	Grave	Singola	4,6
24	12	Maschile	Grave	Singola	5,3
25	10	Femminile	Moderata	Singola	5,5
26	10	Maschile	Grave	Singola	5,5
27	10	Femminile	Grave	Singola	5,5
28	13	Femminile	Moderata	Singola	5,5
29	11	Maschile	Grave	Singola	5,5
30	10	Maschile	Moderata	Singola	6,3
31	11	Maschile	Moderata	Singola	7
32	11	Maschile	Grave	Singola	4,4
33	10	Maschile	Grave	Multipla	3,5
34	11	Maschile	Grave	Multipla	4,4
35	13	Femminile	Grave	Multipla	3,6
36	13	Femminile	Grave	Multipla	4
37	7	Maschile	Grave	Singola	3,6
38	5	Maschile	Grave	Multipla	4,4
39	7	Femminile	Grave	Singola	1,4

\*) L'insufficienza di ormone della crescita è considerata grave per valori inferiori a 5 ng/ml in risposta ad almeno due esami di stimolo. \*\*) L'insufficienza è stata considerata moderata per valori compresi fra 5 ng/ml e 10 ng/ml in risposta ad almeno due esami di stimolo.

ormone della crescita, isolata o multipla accertata attraverso esami di laboratorio abituali: in particolare la carenza dell'ormone della crescita è stata rilevata dalla risposta patologica ad almeno due esami di riferimento (stimolo con clonidina, arginina o insulina).

La carenza ormonale è stata considerata singola o multipla in base alla contemporanea presenza o meno di altri valori ormonali alterati.

Valori dell'ormone della crescita inferiori a 10 ng/ml sono stati considerati patologici: per valori inferiori a 5 ng/ml l'insufficienza è stata considerata grave; per valori compresi fra 5 ng/ml e 10 ng/ml, moderata.

I risultati della casistica personale sono riassunti nella tabella I.

Oltre alla valutazione del profilo ormonale i criteri utilizzati per l'arruolamento dei pazienti sono stati: il riscontro dell'età ossea inferiore ai valori normali per l'età, secon-

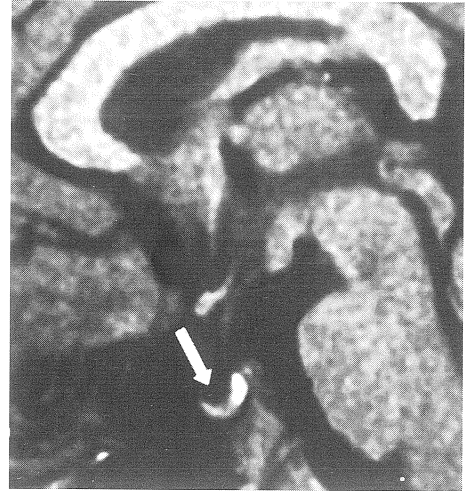


Fig. 1.—RM sagittale mediana T1-pesata, in paziente affetto da nanismo ipofisario idiopatico di grado elevato; l'adenoiipofisi ha diametro cranio caudale ridotto (freccia).

*MRI, T1-weighted midsagittal scan in idiopathic severe growth hormone deficiency demonstrates a small anterior pituitary lobe (arrow).*

do il metodo di Greulich e Pyle [10] e la bassa statura con valori inferiori al III percentile per l'età.

L'anamnesi di ogni paziente è stata esaminata, con riferimento particolare alla presenza di traumi da parto e sofferenze fetali.

Tutti i pazienti studiati sono stati esaminati con RM con alto campo (1,5 T) tramite acquisizioni spin-echo T1-pesate nei piani sagittale e coronale, con sezioni di 3 mm. Gli esami considerati nello studio precedono l'inizio della terapia sostitutiva.

Le componenti anatomiche dell'asse ipotalamo-ipofisario sono state valutate retrospettivamente da due radiologi. Il diametro cranio-caudale dell'ipofisi è stato misurato nel piano di sezione sagittale mediale, perpendicolarmente alla base della sella turcica [18].

L'altezza ipofisaria inferiore di due deviazioni standard (DS) rispetto ai valori normali (compresi fra  $3,5 \pm 0,5$  mm e  $6,1 \pm 0,3$  mm nei pazienti da 0 a 20 anni) per l'età [3] è stata considerata patologica.

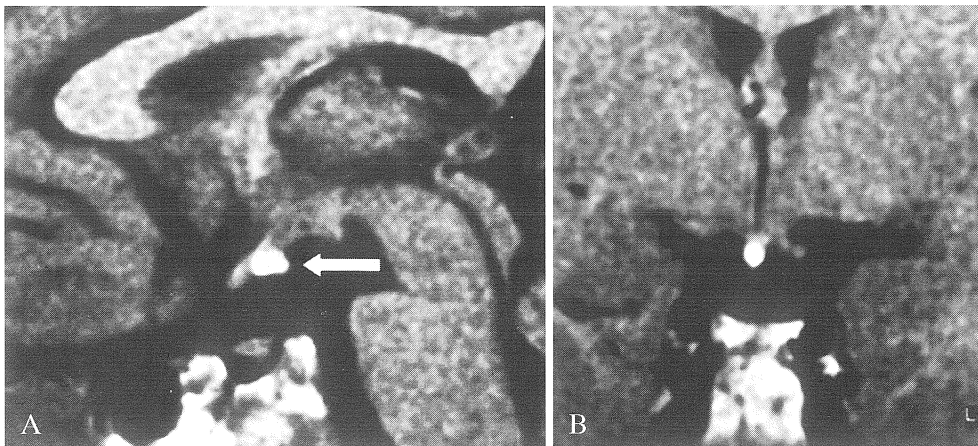
## Risultati

In tredici su trentanove (33%) pazienti con deficit idiopatico dell'ormone della crescita è stato osservato diametro cranio-caudale dell'ipofisi inferiore a due DS rispetto ai valori normali per l'età (fig. 1); in 26/39 (66%) pazienti non sono state riscontrate anomalie dell'asse ipotalamo-ipofisario o ipoplasia ghiandolare.

In 8/39 pazienti (20%) sono state osservate ectopia della neuroipofisi a livello dell'eminenza mediana dell'ipotalamo e marcato assottigliamento o assenza del peduncolo ipofisario (fig. 2). Fra questi pazienti, due presentavano morfologia particolare della neuroipofisi in sede ectopica per la presenza di due immagini nodulari iperintense contigue (fig. 3). Solo in due pazienti con ectopia della neuroipofisi è stata osservato diametro cranio-caudale dell'ipofisi inferiore a due DS.

Fig 2.—RM ipofisaria T1-pesata nelle scansioni sagittale (A) e coronale (B) in paziente affetto da nanismo idiopatico. Assenza della neuroipofisi nella cavità sellare associata alla presenza di immagine con aspetto nodulare, spontaneamente iper-intensa, a livello della eminenza mediana dell'ipotalamo (freccia). Il peduncolo ipofisario è interrotto.

*MRI, T1-weighted midsagittal (A) and coronal (B) scans of the pituitary gland in idiopathic growth hormone deficiency demonstrates the lack of the pituitary gland within the sella turcica and the presence of a bright nodular spot at the median eminence level (arrow). The pituitary stalk is transected.*



In totale nel 48% dei pazienti studiati sono state osservate anomalie dell'asse ipotalamo-ipofisario. Fra i pazienti valutati ha prevalso per frequenza la carenza ormonale singola 33/39 (84,6%) su quella multipla 6/39 (15,4%). La maggior incidenza di insufficienza ormonale multipla è stata rilevata fra i pazienti con ectopia della neuroipofisi (7/8). In 28/39 (71%) pazienti i valori dell'ormone della crescita erano inferiori a 5 ng/ml (carenza grave) mentre in 11/39 (28%) erano compresi fra 5 ng/ml e 10 ng/ml (carenza moderata). Nei pazienti con ectopia della neuroipofisi è stata osservata grave carenza ormonale.

La revisione dell'anamnesi ha rivelato solo tre casi di trauma da parto o sofferenza ischemica, di cui due appartenenti al gruppo dei pazienti con ipoplasia dell'ipofisi e uno a quello con peduncolo ipofisario interrotto.

## Discussione

L'ipofisi subisce rilevanti variazioni morfologiche e soprattutto dimensionali in rapporto all'età, con modificazioni altrettanto significative dell'aspetto strutturale documentabile con la RM [5]. Nei neonati per esempio la ghiandola appare convessa con segnale spontaneamente iperintenso in T1; dopo il secondo mese di vita assume progressivamente morfologia con superficie piana e l'intensità del segnale si riduce, divenendo equiparabile a quella del ponte [6]. L'elevata componente fosfolipidica è verosimilmente responsabile del segnale iperintenso nelle sequenze T1-pesate [12].

Durante la pubertà si realizza il maggiore aumento volumetrico ghiandolare [7]. La RM è considerata la metodica di diagnostica per immagini di scelta nello studio dell'asse ipotalamo-ipofisario [4].

Fra i casi idiopatici di nanismo ipofisario, non correlati a tumori, terapia radiante o chirurgica, sono state individuate anomalie quali l'ipofisi con piccole dimensioni, l'assenza o l'assottigliamento del peduncolo ipofisario, la neuroipofisi in sede ectopica [1, 4, 6, 8, 11, 21].

La localizzazione della neuroipofisi nei casi di ectopia è a livello dell'eminenza mediana dell'ipotalamo o lungo il peduncolo ipofisario che può risultare interrotto oppure, più semplicemente, evidenziabile con difficoltà perché sottile

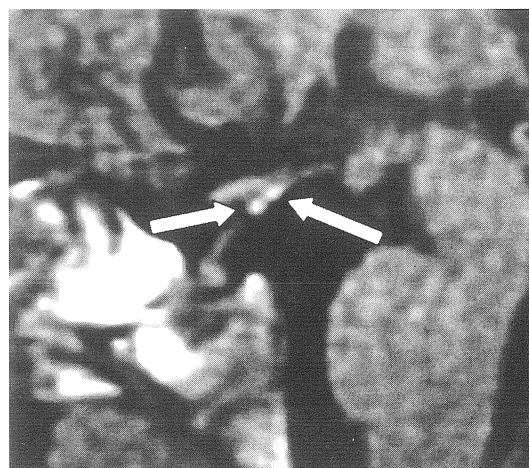


Fig. 3. — RM ipofisaria T1-pesata, scansione sagittale mediana in paziente con deficit ormonale isolato. A livello dell'eminenza mediana si evidenziano due formazioni nodulari iperintense (frece) mentre è assente la neuroipofisi nella sede fisiologica della sella turcica.

*MRI, T1-weighted midsagittal section in isolated growth hormone deficiency demonstrates two bright spots at the median eminence (arrows). Note the lack of the neurohypophyseal hyperintense signal within the sella turcica cavity.*

[11]. Nel nanismo ipofisario l'incidenza di ectopia della neuroipofisi varia da 43 a 58% [4, 21]; nella nostra casistica è risultata inferiore (20%), e nella maggior parte (7/8) dei pazienti è stata evidenziata carenza ormonale multipla.

La diagnostica differenziale deve includere l'istiocitosi a cellule di Langherans nella quale, tuttavia, è apprezzabile il peduncolo e la lesione mostra accentuazione del segnale solo dopo infusione di mdc [19, 20] e il lipoma del tuber cinereum che è simile per le caratteristiche del segnale ma ha dimensioni maggiori e margini più irregolari senza che vi siano associate anomalie della neuroipofisi o del peduncolo ipofisario [22].

Sono state formulate varie ipotesi per spiegare la correlazione fra ectopia neuroipofisaria e nanismo ipofisario. L'individuazione di una mutazione nel gene Pit-1 studiato su cavie affette da nanismo associato a ipoplasia ipofisaria

[13], ha avvalorato la teoria dell'eziopatogenesi genetica rispetto a quella traumatica o asfittica.

Nella casistica personale in tre pazienti sono stati evidenziati eventi traumatici o ischemici perinatali al controllo anamnestico; fra questi in uno solo è stata osservata l'interruzione del peduncolo. In due pazienti con ectopia della neuroipofisi è stato osservato un quadro inusuale: infatti la neuroipofisi ectopica è risultata composta da due immagini nodulari a livello dell'eminanza mediana. Tuttavia non abbiamo potuto dare spiegazione a tale riscontro non correlato a peculiarità dal punto di vista clinico. La nostra casistica, in accordo con i risultati riportati da altri autori [1, 4, 6, 8, 9, 11, 12, 18, 21], conferma la relazione fra anomalie dell'asse ipotalamo-ipofisario carenza ormonale della ipofisi. Da sottolineare inoltre come in un numero elevato (66%) di pazienti con insufficienza ormonale

isolata o multipla non siano stati osservati né la neuroipofisi in sede ectopica né il diametro cranio-caudale ghiandola patologico.

## Conclusioni

Questo studio conferma l'utilità della RM nella valutazione dei pazienti affetti da nanismo ipofisario idiopatico. L'analisi dell'ipofisi appare utile non solo dal punto di vista qualitativo, attraverso la valutazione morfologica, ma anche quantitativo con la misurazione del diametro cranio-caudale ghiandola. Si sottolinea inoltre l'aspetto morfologico peculiare in due casi di ectopia neuroipofisaria.

*Ringraziamenti.* — Gli autori sono grati al Dr Maurizio Rossi per la collaborazione e il supporto scientifico.

## Bibliografia

- 1) Abrahams JJ, Trefelner E, Boulware S: Idiopathic growth hormone deficiency: MR findings in 35 patients. *AJNR* 12: 155-160, 1991.
- 2) Argyropoulou M, Perignon F, Brauner R e Coll: Magnetic resonance imaging in the diagnosis of growth hormone deficiency. *J Pediatr* 120: 886-91, 1992.
- 3) Argyropoulou M, Perignon F, Brunelle F e Coll: Height of normal pituitary gland as a function of age evaluated by magnetic resonance imaging in children. *Pediatr Radiol* 21: 247-249, 1991.
- 4) Bozzola M, Adamsbaum C, Biscaldi I e Coll: Role of Magnetic Resonance Imaging in the diagnosis and prognosis of growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol* 45: 21-26, 1996.
- 5) Cox TD, Elster AD: Normal pituitary gland. Changes in shape, size and signal intensity during the first year of life at MR Imaging. *Radiology* 179: 721-724, 1991.
- 6) Elster AD: Modern imaging of the pituitary. *Radiology* 187: 1-14, 1993.
- 7) Elster AD, Chen MYM, Williams DW III e Coll: Pituitary gland: MR imaging of physiologic hypertrophy in adolescence. *Radiology* 174: 681-685, 1990.
- 8) Fujisawa I, Kikuchi K, Nishimura K e Coll: Transection of the pituitary stalk: development of an ectopic posterior lobe assessed with MR imaging. *Radiology* 165: 487-489, 1987.
- 9) Genovese E, Maghnie M, Beluffi G e Coll: Hypothalamic-pituitary vascularization in pituitary stalk transection syndrome: is the pituitary stalk really transected? The role of gadolinium-DTPA with spin-echo T1 imaging and turbo-FLASH technique. *Pediatr Radiol* 27: 48-53, 1997.
- 10) Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*. Stanford University Press, Stanford, CA: 1959.
- 11) Kelly WM, Kucharczyk W, Kucharczyk J e Coll: Posterior pituitary ectopia: an MR feature of pituitary dwarfism. *AJNR* 9: 453-460, 1988.
- 12) Kucharczyk W, Lenkinsky RE, Kucharczyk J e Coll: The effect of phospholipid vesicles on the NRM relaxation of water: an explanation for the MR appearance of the neurohypophysis? *AJNR* 10: 943-948, 1990.
- 13) Li S, Crenshaw EB, Rawson EJ e Coll: Dwarf locus mutants lacking three cell types result from mutations in the POU-domain gene pit-1. *Nature* 347: 528-533, 1990.
- 14) Maghnie M, Bossi G, Klersy C e Coll: Dynamic endocrine testing and magnetic resonance imaging in the long-term follow-up of childhood Langerhans cell histiocytosis. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 3089-94, 1998.
- 15) Maghnie M, Genovese E, Arico ME e Coll: Evolving pituitary hormone deficiency is associated with pituitary vasculopathy: dynamic MR study in children with hypopituitarism, diabetes insipidus, and Langerhans cell histiocytosis. *Radiology* 193: 493-9, 1994.
- 16) Maghnie M, Triulzi F, Larizza D e Coll: Hypothalamic-pituitary dwarfism: comparison between MR imaging and CT findings. *Pediatr Radiol* 20: 229-35, 1990.
- 17) Maghnie M, Triulzi F, Larizza D e Coll: Hypothalamic-pituitary dysfunction in growth hormone-deficient patients with pituitary abnormalities. *Clin Endocrinol Metab* 73: 79-83, 1991.
- 18) Nagel BH, Palmbach M, Petersen D e Coll: Magnetic Resonance images of 91 children with different causes of short stature: pituitary size reflects growth hormone secretion. *Eur J Pediatr* 156: 758-763, 1997.
- 19) Rosenfield NS, Abrahams JJ, Komp D: Brain MR in patients with Langerhans cell histiocytosis: findings and enhancement with Gd-DTPA. *Pediatr Radiol* 20: 433-436, 1990.
- 20) Tien RD, Newton TH, McDermott MW e Coll: Thickened pituitary stalk on MR images in patients with diabetes insipidus and Langerhans cell histiocytosis. *AJNR* 11: 703-708, 1990.
- 21) Triulzi F, Scotti G, di Natale B e Coll: Evidence of a congenital midline brain anomaly in pituitary dwarfs: a magnetic resonance imaging study in 101 patients. *Pediatrics* 93: 409-416, 1994.
- 22) Truwit CL, Barkovich AJ: Pathogenesis of intracranial lipoma: an MR study of 42 patients. *AJNR* 11: 665-674, 1990.

*Dott. G. Zuccoli*  
*Viale Duca Alessandro 77*  
*43100 Parma PR*  
*Tel. 0521/240580*  
*Fax 0521/986700*  
*E-mail: rx@netvalley.it*